

Л.З. Полонецкий, Т.Л. Денисевич, В.В. Мирончик, В.Л. Недорезов,  
С.И. Латышев, О.А. Трухан

## Влияние тромболитической терапии стрептокиназой в сочетании с алпростадилом на динамику показателей гемостаза и реперфузии у больных острым инфарктом миокарда

РНПЦ «Кардиология», Минск

**Д**ля развития острого коронарного синдрома на фоне нарушения целостности эндотелия артерии (разрыв, эрозия атероматозной бляшки) необходимо одновременное стечение ряда predisposing факторов: замедление тока крови по сосуду, изменение функционального состояния тромбоцитов, соотношения между активностью систем свертывания крови и фибринолиза и др.

Зависимость развития событий в артерии от состояния системы гемостаза наглядно продемонстрирована на примере индуцированной тромболитиками либо баллонной ангиопластикой реперфузии миокарда. Результат реперфузии во многом зависит от способности эндотелия вырабатывать факторы, обладающие антикоагулянтным действием. Чем

слабее антикоагулянтный потенциал эндотелия, тем хуже прогноз реперфузии, и напротив, при сохранении способности эндотелия вырабатывать активаторы плазминогена, гепарин и другие противосвертывающие факторы прогноз реперфузии более благоприятный [8].

Не вызывает сомнений оптимизирующее влияние эффективной тромболитической терапии на ближайший и отдаленный прогноз у больных острым инфарктом миокарда (ОИМ). В экспериментальных и клинических исследованиях для проведения эффективного тромболизиса при различных патологиях используются препараты антитромбиновой и анти-тромбоцитарной направленности. Среди них следует отметить простагландин  $E_1$  ( $ПГЕ_1$ ) с его противовоспалительным, цитопро-

тективным, сосудорасширяющим действием, вызывающим дилатацию артериол и прекапиллярных сфинктеров с последующим увеличением тканевого кровотока, а также с многокомпонентным воздействием на клеточные, гуморальные и реологические факторы. ПГЕ<sub>1</sub> ингибирует активность тромбоцитов, процессы агрегации и адгезии, высвобождение супероксидных анионов, снижает тромбообразование, уровень фибриногена, повышает фибринолитическую активность крови, оказывает протективное действие на эндотелий и др. [3, 7].

Цель исследования — изучение влияния тромболитической терапии с использованием стрептокиназы в сочетании с алпростадиллом на агрегационную способность тромбоцитов, систему свертывания крови и эндогенного фибринолиза у больных ОИМ.

Под наблюдением находилось 88 больных ОИМ с продолжительностью заболевания до 6 часов. 43 пациентам основной группы (ОГ) проводилась тромболитическая терапия стрептокиназой (1 500 000 МЕ) в течение 30 мин в сочетании с 40 мкг алпростадилла. 45 пациентам контрольной группы (КГ) вводилась только стрептокиназа. Все больные были подвергнуты инструментальному и биохимическому обследованию, включавшему суточный мониторинг

ЭКГ с автоматическим анализом динамики сегмента ST и нарушений ритма с оценкой по Lowp. При поступлении, на 3, 6–7 и 14-е сутки исследовали агрегацию тромбоцитов, состояние свертывающей системы крови, активность плазминогена, спонтанный (СФ) и Хагеман–зависимый фибринолиз (ХЗФ), активность фактора фон Виллебранда (vFW) в крови.

Агрегационные свойства тромбоцитов исследовали на анализаторе агрегации тромбоцитов AP-2110 «SOLAR» (Республика Беларусь). В качестве индукторов использовали ристомицин (1,2 мг/мл) производства «Ренам» (Россия) и динатриевую соль аденозиндифосфорной кислоты (АДФ) производства «Sigma» в двух конечных концентрациях, вызывающих в плазме здоровых доноров качественно различные типы агрегации и, соответственно, два вида агрегационных графиков. При концентрации АДФ в системе теста  $1,5 \cdot 10^{-6}$  М (1,5 мкМ) у здоровых лиц развивалась необратимая двухфазная (первичная и вторичная) агрегация. При конечной концентрации  $2,5 \cdot 10^{-6}$  М (2,5 мкМ) индуцировалась необратимая однофазная агрегация тромбоцитов. Динамику агрегационной функции тромбоцитов оценивали по следующим показателям: скорости агрегации тромбоцитов (САТ, %/мин), степени агрегации тромбо-

цитов (СТАТ, %), времени агрегации тромбоцитов (ВАТ, мин), скорости дезагрегации.

Плазменное звено системы гемо-стаза исследовали на гемокоагулометре СGL-2110 («SOLAR»). Использовали лабораторные методы, оценивающие три фазы свертывания крови [2, 4]. Определяли следующие показатели: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), тромбиновое время (ТВ), концентрацию фибриногена А в плазме (Фн), этаноловый тест,  $\beta$ -нафтоловый тест. Оценку фибринолитической активности плазмы крови проводили по времени ХЗФ, используя набор реагентов «ХIIa-зависимый фибринолиз» производства «Ренам», и по СФ [4]. Активность плазминогена оценивали оптическим методом с помощью диагностических наборов реагентов («Ренам»). Активность vWF исследовали по тесту ристомин-кофакторной активности плазмы крови с применением диагностических наборов производства «Ренам». Всем пациентам проводили клиническое обследование, включающее общий и биохимический анализ крови. Лабораторные тесты выполнены у 40 здоровых добровольцев.

Полученные данные анализировали с помощью стандартных методов математико-статистической обработки с использованием

программного обеспечения для ПК (MS Office Excel и Statistica 6.0). Количественные данные представлены в виде среднего и стандартной ошибки среднего ( $M \pm m$ ). Данные по группам проверялись на нормальность распределения с помощью W-теста Shapiro-Wilk. Для всех критериев и тестов величина критического уровня значимости принималась равной 0,05, т.е. различия признавались статистически значимыми при  $P < 0,05$ . В работе использовали корреляционный анализ с вычислением парного коэффициента корреляции Пирсона [5, 10].

У всех пациентов с ОИМ до проведения тромболитической терапии отмечено повышение степени спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов (табл. 1). Гиперагрегационный ответ тромбоцитов на АДФ и ристомин проявлялся также в существенном увеличении САТ. Скорость дезагрегации тромбоцитов была незначительной, несмотря на применение антиагрегантной терапии.

При воздействии на тромбоциты АДФ в конечной концентрации 1,5 мкМ агрегационные кривые больных ОИМ и здоровых существенно отличались не только количественными, но и качественными параметрами: агрегатограммы большинства пациентов с ОИМ носили однофазный (одноволновой) характер, тогда как у здоровых лиц определялась стойкая двухволновая агрегация. Одновол-

**Лабораторные показатели крови у больных ОИМ до проведения тромболитической терапии (M±m)**

Показатель	Здоровые	ОИМ	P
Спонтанная агрегация тромбоцитов, %	2,34 ± 0,06	10,33 ± 1,40	<0,001
СтАТ (%), индуктор – 1,5 мкМ АДФ	42,80 ± 6,59	67,26 ± 9,58	<0,05
САТ (%/мин), индуктор – 1,5 мкМ АДФ	31,70 ± 1,30	42,08 ± 3,38	<0,05
СтАТ (%), индуктор – 2,5 мкМ АДФ	56,70 ± 3,03	81,05 ± 9,67	<0,05
САТ (%/мин), индуктор – 2,5 мкМ АДФ	44,50 ± 2,20	51,56 ± 8,85	<0,05
СтАТ (%), индуктор – ристомидин	73,30 ± 2,22	91,35 ± 9,32	<0,05
САТ (%/мин), индуктор – ристомидин	24,14 ± 1,14	49,63 ± 8,33	<0,01
Активность vWF (%)	103,7 ± 4,30	230,33 ± 21,45	<0,001
АЧТВ (с)	42,5 ± 0,41	50,30 ± 8,87	
ПВ (с)	16,2 ± 0,12	12,55 ± 0,43	<0,001
ТВ (с)	30,40 ± 1,36	31,66 ± 6,33	
Фибриноген А (г/л)	2,85 ± 0,086	3,81 ± 0,26	<0,05
Активность плазминогена (%)	100,20 ± 1,84	84,90 ± 6,05	<0,05
Время ХЗФ (мин)	7,21 ± 0,62	20,4 ± 5,46	<0,05
Спонтанный фибринолиз (%)	15,50 ± 0,68	24,76 ± 4,45	<0,05

новая агрегация при малой концентрации АДФ (1,5 мкМ) – результат слияния первичной и вторичной волн агрегации за счет значительного сокращения времени lag–фазы (секреторной фазы), в течение которой протекает реакция высвобождения из тромбоцитов дополнительных индукторов агрегации. Укорочение или отсутствие lag–фазы на графике является дополнительным и немаловажным критерием увеличения функциональной активности тромбоцитов. Причинами выраженного возрастания агрегационной активности тромбоцитов при ИМ могут

выступать нарушение кислородного обеспечения миокарда с интенсификацией перекисного окисления липидов и повреждением мембран клеток («кислородный парадокс»), перегрузка клеток Ca<sup>2+</sup> («кальциевый парадокс»).

У большинства поступивших больных не наблюдалось выраженных изменений системы свертывания крови. Однако на фоне признаков умеренной гиперкоагуляции (повышение концентрации фибриногена и укорочение протромбинового времени) отмечено угнетение фибринолитической активности крови. Об

**Динамика показателей системы гемостаза у больных ОИМ при тромболитическом лечении стрептокиназой (M±m)**

Показатель	Этапы обследования		
	Исходно	3 сутки	14 сутки (выписка)
СтАТ (%), индуктор – 1,5 мкМ АДФ	76,20 ± 7,10	64,40 ± 6,80	62,70 ± 5,80
САТ (%/мин), индуктор – 1,5 мкМ АДФ	58,40 ± 6,20	56,20 ± 5,90	48,60 ± 6,10
ВАТ (мин), индуктор – 1,5 мкМ АДФ	2,83 ± 0,33	3,25 ± 0,28*	3,50 ± 0,22*
Плазминоген (%)	76,40 ± 3,10	82,60 ± 3,30	86,20 ± 4,80
Время ХЗФ (мин)	18,90 ± 2,00	17,80 ± 1,80	14,20 ± 0,90
Спонтанный фибринолиз (%)	27,14 ± 5,02	22,20 ± 6,10	14,83 ± 2,44*
Фибриноген А (г/л)	3,02 ± 0,20	3,20 ± 0,80	3,36 ± 0,17

\* P<0,05 в сравнении с исходными значениями показателя.

уменьшении плазминового потенциала плазмы свидетельствовал рост показателей ХЗФ и СФ (в среднем в 2,83 и 1,6 раза соответственно, P<0,05) на фоне снижения активности плазминогена. Замедление лизиса считают одним из признаков гиперкоагуляции в организме. Кроме того, больные ОИМ характеризовались значительным увеличением активности vWF в крови (в 2,22 раза, P<0,001).

При лечении стрептокиназой отмечена тенденция к снижению функциональной активности тромбоцитов, что выражалось в достоверном удлинении времени наступления максимального агрегационного ответа при концентрации АДФ–индуктора 1,5 мкМ (табл. 2). Среднее значение ВАТ в контрольной группе увеличилось уже к 3–м суткам

наблюдения. При этом не выявлено статистически значимых изменений степени и скорости агрегации. Не изменялись достоверно в процессе лечения и параметры агрегации тромбоцитов, индуцированной ристомидином и 2,5 мкМ АДФ.

Через 3 суток после тромболитической терапии стрептокиназой спонтанный фибринолиз ускорился на 18,2%, к выписке из стационара – на 45,4% от исходного (P<0,05). Наблюдалась тенденция к укорочению времени ХЗФ и увеличению активности плазминогена (табл. 2). По данным коагулологического исследования, в контрольной группе на стационарном этапе наблюдения средние значения большей части показателей коагулограммы под влиянием проведенной терапии не изменялись.

После комбинированного тромболитического (стрептокиназа + алпростадил) спонтанный и Хагеман-зависимый фибринолиз ускорился (на 3,4% и 13,3% соответственно) уже в 1-е сутки наблюдения (рис. 1). На 3-и сутки на 14,2% увеличивалась активность плазминогена. Активность профермента продолжала возрастать и к 6–7-м суткам превышала среднее значение в группе здоровых лиц на 23,3% ( $P=0,042$ ). С увеличением активности плазминогена значительно ускорился Хагеман-зависимый и спонтанный фибринолиз: к 10-м суткам эти показатели снижались в 1,86 и 2,42 раза соответственно ( $P<0,05$ ). На 14-е сутки активность плазминогена и фибринолитическая активность

крови приближались к нормальным величинам.

На 3-и сутки после комбинированной тромболитической терапии наблюдался гипоагрегационный ответ тромбоцитов на различные индукторы (табл. 3).

Как и в контрольной группе, после проведения тромболитического стрептокиназой в сочетании с алпростадилом показатели АЧТВ, ПВ, ТВ и Фн не изменялись. На 14-е сутки после комбинированной тромболитической терапии отмечено снижение активности vWF с  $278,1 \pm 26,3$  до  $158,3 \pm 33,3\%$  ( $P=0,047$ ). На протяжении 1–7 суток наблюдения статистически значимых изменений данного показателя не выявлено. Несмотря на то что к 14-м суткам среднее зна-

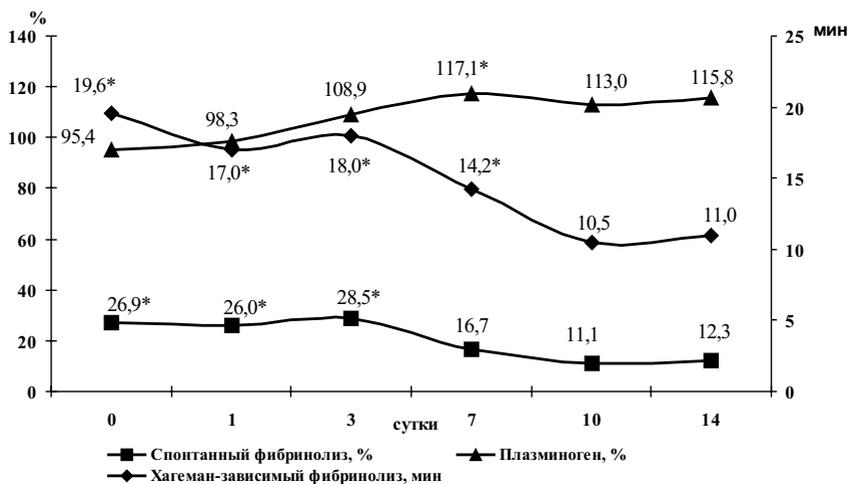


Рис. 1. Изменение активности плазминогена и фибринолитической активности плазмы крови больных ОИМ после проведения комбинированной тромболитической терапии (\*достоверно по сравнению с группой здоровых лиц,  $P<0,05$ )

Показатели АДФ- и ристомицин-индуцированной агрегации тромбоцитов у больных ОИМ после комбинированной тромболитической терапии ( $M \pm m$ )

Показатели	Время наблюдения				
	исходно	1 сутки	3 сутки	6–7 сутки	14 сутки
АДФ, 1,5 мкМ					
СтАТ (%)	58,30 ± 8,76	45,60 ± 9,16	18,60 ± 3,75*	44,90 ± 8,02	49,10 ± 4,60**
САТ (%/мин)	42,90 ± 8,29	41,90 ± 8,49	14,90 ± 7,30*	49,00 ± 9,05	35,20 ± 4,50**
ВАТ (мин)	2,24 ± 0,95	2,05 ± 0,31	2,21 ± 0,90	3,12 ± 0,91	2,23 ± 0,11
АДФ, 2,5 мкМ					
СтАТ (%)	74,00 ± 8,92	54,90 ± 9,61	27,80 ± 9,91*	55,30 ± 8,64	61,10 ± 9,90
САТ (%/мин)	50,60 ± 8,43	48,40 ± 7,28	23,80 ± 8,57*	50,40 ± 9,42	56,10 ± 0,50**
ВАТ (мин)	2,47 ± 0,92	2,67 ± 0,631	3,01 ± 0,86	2,99 ± 0,806	2,05 ± 0,520
Ристомицин, 1,2 мг/мл					
СтАТ (%)	94,80 ± 10,42	95,00 ± 9,22	51,90 ± 9,40	93,10 ± 8,85	110,90 ± 10,20
САТ (%/мин)	64,10 ± 9,25	61,30 ± 7,96	57,00 ± 7,60	62,30 ± 6,50	74,50 ± 7,70
ВАТ (мин)	6,37 ± 0,89	8,77 ± 1,22	5,01 ± 0,95	7,95 ± 0,92	7,14 ± 0,06

\* Различия исходных данных и на 3-е сутки; \*\* различия данных на 3-и и 14-е сутки ( $P < 0,05$ ).

чение активности vWF достоверно уменьшалось в 1,76 раза по сравнению с исходными данными, оно все же оставалось значительно выше, чем у здоровых ( $P < 0,05$ ).

Итак, результаты, полученные нами после тромболизиса, свидетельствуют о том, что у больных ОИМ на 3-и сутки после терапии стрептокиназой в сочетании с алпростадилом наблюдается более выраженное, чем при монотерапии стрептокиназой, снижение агрегационной активности тромбоцитов (рис. 2).

Еще в 70-е годы XX в. Krzywanek et al., а также Cronberg показали, что после инфузии *in vivo* тромболитических препаратов (стрептокиназа,

урокиназа) снижалась агрегация тромбоцитов [6]. Подобные результаты получены как в клинике, так и в экспериментах. Авторы объяснили этот факт тем, что образующиеся при фибринолизе высокомолекулярные продукты расщепления фибриногена и фибрина тормозят агрегацию тромбоцитов. Известно и ингибирующее действие простагландинов на активность тромбоцитов, процессы агрегации и адгезии [3, 7].

Следует отметить, что, начиная с 6–7-х суток, у 50% больных выявлены положительные этаноловая и β-нафтоловая пробы ( $P = 0,074$  и  $P = 0,041$ ). В связи с этим особенно показательны данные исследований о

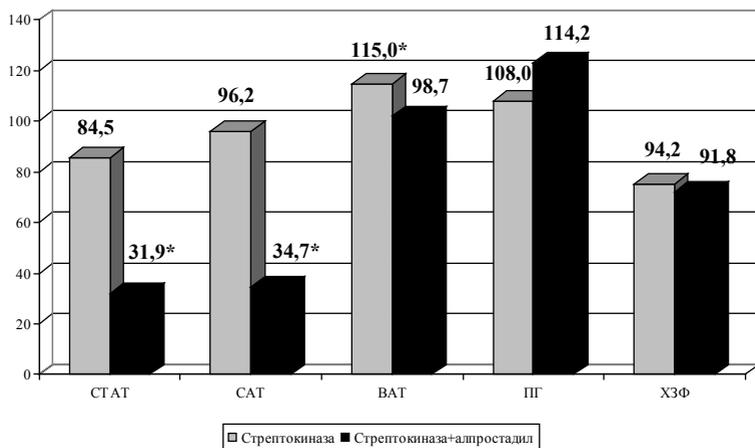


Рис. 2. Изменение показателей агрегации тромбоцитов (индуктор – 1,5 мкМ АДФ) и фибринолиза в крови на 3–и сутки тромболитизиса у больных ОИМ (% от исходных значений). \* Достоверные различия между группами

повышении содержания в крови маркеров тромбинемии у больных с различными клиническими проявлениями острого коронарного синдрома. Более того, высокие значения этих маркеров могут сохраняться и через 6 месяцев после перенесенного эпизода нестабильной стенокардии или нетрансмурального инфаркта миокарда, что указывает на персистирующую тромбинемию даже у относительно «стабилизированных» больных [11, 14].

При применении комбинированной терапии описанные изменения гемостаза сопровождаются значительной активацией фибринолитической системы: увеличением активности плазминогена, сокращением времени Хагеман–зависимого и ускорением спонтанного фибринолиза. Наиболее адекватный ответ плазминовой

системы на терапию отмечается на 14-е сутки после комбинированного тромболитизиса (рис. 3).

Фибринолитический потенциал может увеличиваться за счет активации плазминогена. Известно, что плазминоген активируется по трем различным путям: 1) внутреннему, или гуморальному, который инициирует фактор XIIa системы свертывания крови; 2) внешнему, когда из тканей или сосудистой стенки под действием некоторых стимулов либо травмы активаторы выделяются в кровотока; 3) экзогенному, когда активирующее вещество вводится в организм с терапевтической целью. В свою очередь плазмин включается в комплекс факторов контактной активации, активируя фактор XII в XIIa, расщепляя кининоген высокомолекулярной массы [1, 9, 12, 13]. Более

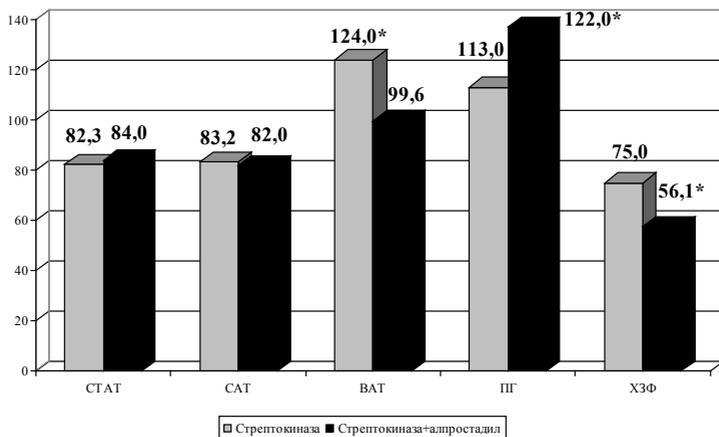


Рис. 3. Изменение показателей агрегации тромбоцитов (индуктор – 1,5 мкМ АДФ) и фибринолиза в крови на 14-е сутки тромболитического лечения у больных ОИМ (% от исходных значений). \* Достоверные различия между группами

выраженная активация эндогенного фибринолиза при комбинированном тромболитическом лечении в нашем исследовании, вероятно, обусловлена синергизмом влияния стрептокиназы и алпростадил на плазминоген и фибринолиз, запускаемый по внутреннему механизму (Хагеман-зависимый).

На фоне повышения фибринолитической активности крови после проведения различных видов тромболитического лечения не выявлено признаков гипокоагуляции по интегральным параметрам свертываемости крови. Кроме того, к выписке из стационара у больных после тромболитического лечения с добавлением алпростадил значительно снижается активность фактора фон Виллебранда (в среднем на 43%,  $P < 0,01$ ). Полагают, что разнообразие рецепторов простагландинов

обуславливает то множество биологических функций, которые они выполняют в органах и тканях [3, 7].

Результаты анализа состояния гемостаза по всем группам больных свидетельствуют о наличии селективной и пролонгированной активации стрептокиназой и стрептокиназой в сочетании с алпростадилем эндогенного фибринолиза без изменения параметров плазменного гемостаза. Комбинированный тромболитический (стрептокиназа+алпростадил) способствует более выраженной стимуляции плазминовой системы: увеличению активности плазминогена (на 38,4%), удлинению времени Хагеман-зависимого (на 42,3%) и ускорению спонтанного фибринолиза (на 54,3%). Во время проведения тромболитического лечения с добав-

лением аллпростадилла в течение 3 суток устраняется гиперагрегация тромбоцитов: снижаются степень и скорость агрегации, повышается степень дезагрегации тромбоцитов (в 1,5–2 раза).

Следует отметить, что средняя величина снижения сегмента ST в опытной группе исследования к 90-й минуте тромболитического составила 69,9%, в контрольной группе – 46,6%. Комбинированная тромболитическая терапия позволила достоверно ( $P < 0,001$ ) сократить время достижения реперфузии со 156 мин в контрольной группе до 45 мин в опытной, увеличить частоту достижения эффективной реперфузии (84,6% в ОГ против 65,1% в КГ), а также сократить количество и снизить тяжесть реперфузионных нарушений ритма (42,3% в ОГ против 83,7% в КГ).

Таким образом, однократное внутривенное введение 40 мкг аллпростадилла в сочетании со стрептокиназой при ОИМ приводит к выраженным положительным изменениям в системе гемостаза, более быстрой (в 3,4 раза) и более частой (на 20%) реперфузии, уменьшению количества реперфузионных аритмий в 2

раза по сравнению со стандартной тромболитической терапией стрептокиназой.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Андреев Е.П.* Гемостаз: понятие, диагностика, некоторые синдромы и болезни, препараты // <http://www.lipetskmed.ru/uploads/files/articles/-07.doc>
2. *Балуда В.П., Баркаган З.С., Гольдберг Е.Д.* Лабораторные методы исследования системы гемостаза. – Томск, 1980.
3. *Гусева Н. Г.* Эффективность и перспективы применения вазaproстана (простагландин E1) в ревматологии // <http://medi.ru/doc/071141.htm>. – 2006.
4. *Иванов Е.П.* Руководство по гемостазиологии. – Минск: Беларусь, 1991.
5. *Лакин Г. Ф.* Биометрия. – М.: Высшая школа, 1990.
6. *Лакин К.М., Фельдбаум В.А., Лебедева А.А.* // Фармакология и токсикология. – 1971. – № 1. – С. 104–111.
7. *Матвиенко О.О., Мартынюк Т.В., Данилов Н.М.* и др. // Приложение к журналу «Consilium medicum». – 2006. – Т. 8, № 2.
8. *Маянская С.Д., Куимов А.Д.* // Рус. кардиол. журнал. – 2001. – № 2. – С. 76–84.
9. *Панченко Е.П.* // Здравоохран. Урала. – 2002. – № 11. – С. 21–24.
10. *Реброва О. Ю.* Статистический анализ медицинских данных (Применение пакета прикладных программ STATISTICA). – М., 2002.
11. Hemostasis and thrombosis // <http://www.uvm.edu/~jkessler/PATH301/301hemos.htm>.
12. *Lijnen H.R., Collen D.* // Baillieres Clin. Haematol. – 1995. – Vol. 8. – P. 277–290.
13. *Schroeder B. et al.* // Infection and Immunity. – 1999. – Vol. 67, N 12. – P. 6487–6495.
14. Thrombosis and coagulation pathology // [http://www.cit.astate.edu/~william/unit\\_04.htm](http://www.cit.astate.edu/~william/unit_04.htm)